

NUEVOS ENFOQUES EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE: PROPUESTA DE ESTUDIO PILOTO DE TRATAMIENTO CON PSILOCIBINA



Departamento de Psiquiatría

Trabajo de final de Grado en Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

UD: Hospital Universitari Vall d'Hebrón



Presentado por: Teixidó Fortó, Albert

Dirigido por: Dr Miguel Casas Brugué

ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción	2
3. Marco teórico	4
3.1 Trastorno del estado de ánimo depresivo	4
3.1.1 Criterios diagnósticos DSM-5: EDM.....	4
3.1.2 Criterios diagnósticos Sackeim: EDM resistente.....	5
3.1.3 Herramientas de caracterización.....	6
3.2 Etiopatogenia de la depresión.....	7
3.2.1 Nuevas técnicas para el diagnóstico etiopatogénico de depresión...7	
3.2.2 Default Mode Network (DMN).....	8
3.2.3 Depresión y DMN.....	11
3.3 Psilocibina.....	12
3.3.1 Historia de la Psilocibina.....	12
3.3.2 Estructura química	13
3.3.3 Farmacocinética.....	14
3.3.4 Farmacodinámica.....	15
3.3.5 Dosis y margen terapéutico.....	15
3.3.6 Interacción Depresión psilocibina según literatura existente.....	16
4. Planteamiento del estudio piloto.....	18
4.1 Introducción.....	18
4.2 Objetivos.....	19
4.3 Hipótesis.....	19
4.4 Material y métodos	20
4.5 Protección y análisis de datos.....	23
4.6 Aspectos éticos.....	23
5. Conclusiones.....	24
6. Bibliografía	25
7. Anexo.....	28

1. RESUMEN

La depresión mayor es un trastorno que genera un gran sufrimiento y que actualmente se considera una pandemia. Conocemos poco del sustrato fisiopatológico, lo que hace muy complicado desarrollar terapias efectivas, además las terapias actuales presentan un alto índice de recidivas y efectos secundarios tras su administración. Todo ello pone de manifiesto la necesidad creciente de desarrollar nuevos procedimientos más efectivos. Recientemente, mediante el empleo de técnicas de resonancia magnética, se ha revelado una red neuronal conocida como Default Mode Network (DMN) que es crucial en funciones superiores, afectivas y cognitivas. Se ha comprobado que cuando los centros que integran esta red, funcionan de manera desorganizada, los sujetos experimentan síntomas que se engloban dentro de un gran espectro de patologías como la depresión. Nuevos estudios han demostrado que la administración de psilocibina, en las condiciones adecuadas de psicoterapia, tiene la capacidad de permitir la reconexión saludable entre dichos centros, lo que la convierte en una potencial terapia. Aceptando las hipótesis neuroquímicas actuales, en las que la depresión se explica por una disfunción de los sistemas de neurotransmisión noradrenérgico y serotoninérgico, el siguiente estudio se centra en la disfunción de dicha red, que complementa de una manera interesante las hipótesis biológicas actuales y permite introducir la psilocibina como un nuevo tratamiento. Se propone un ensayo piloto en base a la información recabada, que permita probar la eficacia de la psilocibina en depresión mayor resistente al tratamiento.

Major depression is a disorder that generates great suffering and is currently considered a pandemic. We know little about the pathophysiological substrate, which makes it very complicated to develop effective therapies, a fact demonstrated by the high rate of recurrences after its administration. All this highlights are growing the need to develop new and more effective procedures. Recently, through the use of magnetic resonance techniques, a neural network known as the Default Mode Network (DMN), which is crucial in superior, affective and cognitive functions, has been revealed as an independent entity of external stimuli. It has been proven that when the hubs make up this network function in a disorganized manner, the subjects experience symptoms included within a wide spectrum of pathologies such as depression. New studies have been shown that psilocybin, under the right conditions of psychotherapy, has the ability to allow healthy reconnection between these hubs, which makes it a potential therapy. Accepting the current neurochemical hypotheses, in which depression is explained by a dysfunction of the noradrenergic and serotonergic neurotransmission systems, the following study focuses on the dysfunction of mentioned network, which complements in an interesting way the current biological hypotheses and allows to introduce Psilocybin as a new treatment. A pilot trial is proposed based on the information collected, which allows testing the efficacy of psilocybin in major depression resistant to treatment.

2. INTRODUCCIÓN

La depresión mayor es un trastorno que afecta a 350 millones de personas en el mundo lo que la convierte en una auténtica epidemia que además presenta una tendencia al alza (1). Es la enfermedad responsable de más años perdidos por discapacidad y actualmente, ocupa el noveno lugar entre las enfermedades que producen más muertes al cabo del año, por debajo de las enfermedades cardíacas, el VIH o los accidentes cerebrovasculares (1). Es también, un importante problema de salud pública a nivel global que genera gran sufrimiento para las personas que la padecen, así como un gran gasto para los sistemas de salud públicos que, solo en Estados Unidos, asciende a doscientos mil millones de dólares cada año (2). Lejos de dar con una solución, los resultados obtenidos con las terapias actuales tanto las psicológicas como las farmacológicas, parecen no ser suficientemente satisfactorias teniendo en cuenta el porcentaje de remisiones completas, el alto índice de recaídas y los efectos secundarios que a menudo producen los fármacos empleados para tratarla (3).

La mayoría de los psicofármacos tanto clásicos como actuales han sido descubiertos por serendipia, y en muchos casos su baja efectividad ha llevado a numerosas farmacéuticas incluso a declinar trabajar en estos campos. Recientemente, con la despenalización del estudio de los psicodélicos prohibidos por naciones unidas parcialmente en 1961 y definitivamente en 1971, parece que se abre una nueva ventana que podría traer un poco de esperanza para aquellas patologías mentales como la depresión que, tratadas con las terapias convencionales son muy resistentes, propensas a las recidivas o en el mejor de los casos conllevan tratamientos crónicos. De hecho, empieza a haber una cantidad considerable de evidencia científica que sugiere que los agonistas de los receptores 5-HT como la psilocibina, podrían ser un posible tratamiento de patologías psiquiátricas como

la que nos ocupa, por producir de forma documentada efectos rápidos y sostenidos en el tiempo, con un margen de seguridad más que aceptable (4).

Pero ¿Como es posible que los psicodélicos estén mostrando eficacia en tan variadas patologías mentales? Recientemente, y valiéndose de las nuevas técnicas de imagen de resonancia magnética dependientes de los niveles de oxígeno en sangre (5), se han podido identificar centros funcionales que actúan como una red, a la que se la ha denominado como Default Mode Network (DMN), implicada en los procesos cognitivos que implican la percepción de uno mismo, así como la relación del individuo con su entorno como un ente separado del mismo (6). Es también mediante estas mismas técnicas, que se ha podido observar como la organización jerárquica de estos centros, que permite el buen funcionamiento cognitivo, se ve seriamente afectada en patologías (7) como la depresión (8) (9) (10).

Algunos estudios, empiezan a mostrar un efecto beneficioso de la psilocibina en cuanto a la reorganización de los centros de la DMN, hecho que podría explicar las mejoras sustanciales, que se han podido objetivar en numerosos sujetos a lo largo de varios estudios recientes (11) (12) (13). Aceptando las hipótesis neuroquímicas actuales, en las que la depresión se explica mayoritariamente por una disfunción de los sistemas de neurotransmisión noradrenérgico y serotoninérgico, el siguiente estudio se centra en la disfunción de la DMN, que complementa de una manera interesante las hipótesis biológicas actuales y permite introducir la psilocibina como un nuevo tratamiento.

Por todo ello, se plantea realizar un ensayo clínico piloto con el objeto de aportar evidencia sobre la necesidad, en caso de que la hubiere, de continuar con ensayos clínicos de más envergadura, que permitan probar o no, la eficacia terapéutica de la psilocibina como fármaco antidepresivo.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Trastorno del estado de ánimo depresivo

La depresión mayor es una entidad nosológica descrita en el DSM-5 y comprendida dentro de los trastornos del estado de ánimo depresivos. Según la intensidad de los síntomas distinguimos entre episodios leves: Episodio depresivo menor y Distimia, o episodios graves: Episodio depresivo mayor (*apartado 3.1.1*) y Episodio depresivo mayor resistente (*apartado 3.1.2*). Según la duración de la enfermedad distinguimos entre episodio agudo (menor de dos años) o crónico (mayor a dos años). El objeto de estudio de este trabajo es el Episodio Depresivo Mayor resistente al tratamiento de duración mayor a dos años.

3.1.1 Criterios diagnósticos DSM-5: EDM

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es 1- estado de ánimo deprimido o 2- pérdida de interés o de placer.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada casi todos los días
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días.
9. Pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

3.1.2 Criterios diagnósticos Sackeim: EDM resistente

Los criterios diagnósticos de la EDM resistente, según las conclusiones de los estudios de Sackeim (14) la Depresión Mayor resistente al tratamiento se define como toda aquella que no presenta ninguna mejoría a pesar de:

- Dos cursos adecuados de tratamiento antidepresivo de (ISRS solo)
- Durante 12 semanas cada uno
- Dentro del episodio actual de depresión.

3.1.3 Herramientas de caracterización

Existen diversas escalas que permiten establecer la severidad de la depresión. La escala de Hamilton o "*Hamilton Depression Rating*" (HDR) permite valorar el grado de depresión en pacientes ya diagnosticados, evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar la evolución del paciente deprimido. Por ello será de elección para el diseño del ensayo clínico que se propondrá más adelante. Se evalúan ítems como: los sentimientos de culpa, la ideación suicida, el tipo de insomnio, actividad psicomotora, el rendimiento laboral o la ansiedad. Cada ítem tiene una escala de valoración, y se suman generando una puntuación global comprendida entre 0-52 (*Anexo 1*). Los puntos de corte son:

- No deprimido: 0-7
- Depresión ligera/menor: 8-13
- Depresión moderada: 14-18
- Depresión severa: 19-22
- Depresión muy severa: >23

Hablaremos de respuesta al tratamiento cuando exista una disminución mayor o igual del 50%, de respuesta parcial cuando la disminución se sitúe entre el 25-49% y una no respuesta cuando sea menor del 25%.

En el transcurso del ensayo clínico propuesto al final del trabajo, se empleará esta escala antes y después de la administración de psilocibina: a las 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 4 meses y 8 meses, con el fin de cuantificar la evolución del estado depresivo experimentado por los sujetos.

3.2 Etiopatogenia de la depresión

El trastorno depresivo mayor, presenta tal heterogeneidad clínica y etiológica, que hace difícil determinar el sustrato anatómico-fisiológico que lo induce.

Por un lado, las teorías neurológicas clásicamente aceptadas tratan de explicar la depresión, tienen una base fundamentalmente empírica basada en estudios acerca del estrés psicosocial, las hormonas del estrés o los neurotransmisores como la serotonina (5HT), noradrenalina (NA) y dopamina (D). Por ello, las terapias psicofarmacológicas han buscado modular la neurotransmisión, con una perspectiva un tanto reduccionista que podría estar dificultando nuestra comprensión del problema y haciéndonos errar en el enfoque del tratamiento. De hecho, actualmente se desconoce el mecanismo exacto por el cual los medicamentos antidepresivos ejercen su función, aunque se emplean de forma empírica. Se ha demostrado que el tratamiento de elección actual es efectivo para muchos pacientes, sin embargo, alrededor del 20% de estos no responden a ninguna intervención (3) lo que subraya la necesidad de hallar nuevas terapias .

Por otro lado, en los últimos años, se han desarrollado nuevas técnicas de imagen que permiten complementar los puntos de vista etiológicos clásicos. Es un ejemplo la técnica RMN dependiente de los niveles de oxígeno (BOLD) que está arrojando luz en la identificación de ciertos cambios, que se producen en el funcionamiento del cerebro con depresión.

3.2.1 Nuevas técnicas para el diagnóstico etiopatogénico de la depresión

Entre las nuevas técnicas diagnósticas anteriormente citadas, destaca la **Blood-Oxygen-Level Depending imaging o BOLD**. Es una técnica de imagen por resonancia magnética, que se vale de la detección de las diferencias entre las propiedades fisicoquímicas de la

hemoglobina en sus diferentes estados para generar imágenes funcionales del cerebro. El cerebro no dispone de reservas internas de glucosa u oxígeno, por lo que requiere un aumento en el flujo de O₂ y nutrientes en aquellas zonas activas lo que se conoce como respuesta hemodinámica. Esto genera cambios apreciables entre la proporción de oxihemoglobina y desoxihemoglobina que se reflejan en la resonancia magnética. La hemoglobina tiene propiedades magnéticas distintas en función de su estado oxidativo, siendo diamagnética para la oxihemoglobina, y paramagnética para la desoxihemoglobina. Este fenómeno puede ser captado mediante RM, lo que revela una imagen diferenciada entre las áreas del cerebro que trabajan y las que no (5).

Esta técnica también ha podido revelar que, lejos de disminuir su actividad, el cerebro parece incrementar su gasto metabólico cuando desempeña funciones independientes del medio, lo que se conoce como **Resting State Brain Activities (RSBA)**. Los análisis de la RSBA permiten diferenciar patrones cerebrales fisiológicos de aquellos patológicos. Esto supone un gran avance respecto al estudio de neurotransmisión clásico, ya que aporta un enfoque más global y puede incluso revelar de manera dinámica las regiones que se activan en el transcurso de un proceso cerebral, así como su correlación con las funciones mentales. De esta manera, se relacionan conjuntos de regiones que trabajan coordinadamente para establecer una conexión eficiente a través de proyecciones neuronales, como en el caso de la **Default Mode Network (DMN)**.

3.2.2 Default Mode Network

La DMN es una red neuronal comprendida dentro de los RSBA, crucial para integrar la información que es empleada por el cerebro para desempeñar funciones complejas, tanto afectivas como cognitivas. Su actividad no guarda relación con acontecimientos externos,

de hecho, presenta su máxima actividad cuando la persona no interacciona con el entorno llegando a suponer 60 – 80% del metabolismo cerebral total.

Anatomía de la DMN

Esta red neuronal se compone principalmente de cuatro áreas bien delimitadas:

1. Centro o hub funcional: Información sobre uno mismo (15)
 - Corteza cingulada posterior y precuneo: Combina atención, memoria y percepción, y se activa en todos los procesos que se generan en la DMN. El precuneo está involucrado en la información visual sensorimotora y atencional.
 - Corteza prefrontal medial: Relacionada con la información que se tiene de uno mismo, eventos futuros, metas y toma de decisiones respecto a los más allegados. También, en la parte ventral encontramos la información emocional positiva y de autorecompensa.
 - Giro angular: Implicado en la cognición espacial, la atención, la percepción de uno mismo y memoria episódica.
2. Sistema medial dorsal: Información sobre los demás (15)
 - Centro o hub funcional¹
 - Corteza prefrontal medial dorsal: Pensamiento social dirigido ej: descifrar el propósito de las acciones de los demás.
 - Unión temporoparietal: Reflexión sobre las creencias acerca de los demás.
 - Corteza temporal lateral: Conocimiento social semántico y conceptual.

¹ El centro o hub funcional está presente en todos los procesos de la DMN, por lo que para el estudio de esta, se monitoriza actividad y se examina que otras áreas se correlacionan con esta (16).

- Polo temporal anterior: Información conceptual abstracta, fundamentalmente de naturaleza social.
3. Subsistema temporal medial: Referente a la memoria autobiográfica y simulaciones futuras (15):
- Centro o hub funcional¹
 - Hipocampo: Formación de nuevos recuerdos, recuerdos del pasado e imaginación futura.
 - Parahipocampo: Reconocimiento y simulación espacial y de escenas.
 - Corteza retroesplénica: Navegación espacial.
 - Lóbulo parietal inferior posterior: Integración de la información auditiva, visual, somatosensorial y atencional.
4. Claustro: Modulador de la actividad de la DMN. Los nuevos estudios sugieren que este núcleo es un modulador que puede desincronizar y terminar la actividad de la DMN (17).

Mediante tractografía *in vivo* se ha examinado cuantitativamente la conectividad del claustro con las estructuras adyacentes (lóbulo frontal y regiones cinguladas), viendo que contribuye de preferente a la arquitectura de las DMN. (18).

Función de la DMN

Como se puede intuir por el apartado superior esta red funcional es la base neurológica del *Yo*, por lo que sería natural que se viera alterada en numerosos trastornos psiquiátricos que tienen que ver con la alteración de la percepción de uno mismo. Entre sus funciones destacan (6) (19) (20):

- Recopilación de eventos y hechos sobre uno mismo
- Procesos autodescriptivos
- Reflexión sobre el estado emocional de uno

- Pensar sobre los demás
- Razonamiento moral
- Comprensión de las emociones ajenas
- Implicado en el recuerdo del pasado y el pensamiento sobre hechos futuros
- Memoria episódica
- Comprensión y recuerdo de narrativas.
- Emitir señales de sincronización entre las distintas áreas, lo que facilitaría que estén listas para responder de forma rápida y eficiente en el momento que sean requeridas.

3.2.3 Depresión y DMN

La investigación ha podido demostrar que el cerebro libre de patología presenta lo que se conoce como una **baja segregación entre centros** (7). Se habla de baja segregación entre centros cuando existe corta longitud de trayectoria entre ellos, así como un alto agrupamiento, lo que permite al cerebro funcionar de manera óptima, desde un punto de vista cognitivo y emocional, al mínimo coste posible.

Por el contrario, cuando un cerebro presenta una **alta segregación entre centros**, se vuelve menos eficiente, lo que se traduce en un mal funcionamiento que en términos psiquiátricos se manifiesta como patología. En ellos se aprecia como el patrón óptimo de coordinación entre centros, representado por la agrupación y la distancia (segregación), casi siempre se ve reorganizado de manera subóptima, en forma de sobrecrecimientos redundantes entre sus conexiones. Estos sobrecrecimientos distorsionan la red jerárquica cerebral que permite al cerebro desempeñar sus funciones normales de manera eficiente (7).

Figure 5: Hub overload and failure as final common pathway of brain disease.

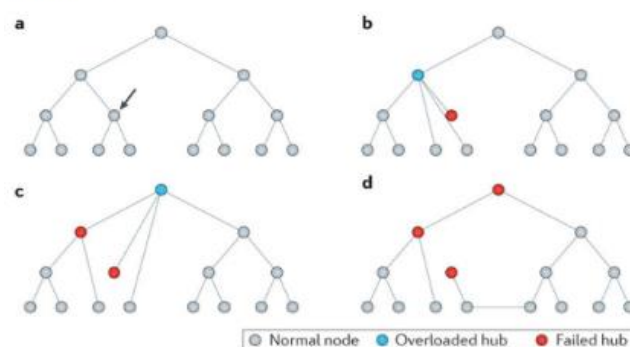


Figura 1 (7)

Existen numerosos estudios que demuestran la relación entre la alta segregación y patologías psiquiátricas como, el trastorno obsesivo-compulsivo (21), el abuso de sustancias (22) (23), la ansiedad (24) (25), la anorexia (26), el trastorno bipolar y la hipomanía (27) y como en el tema que nos ocupa, la Depresión Mayor (8) (9) (10).

Concretamente en los estados depresivos, puede observarse mediante fMRI BOLD, una conectividad incrementada entre los núcleos que componen la DMN y la corteza prefrontal subgenual. Esta **hiperactivación** generalmente traduce en la persona depresiva, un proceso autoreferencial conocido como **rumiación** (28) (29) (30) (31) (32). La rumiación, es definida como un comportamiento y pensamientos que enfocan la atención en los propios síntomas depresivos y las implicaciones de estos síntomas (33). Las consecuencias son: Una mayor tristeza, angustia y ansiedad, motivación reducida, insomnio astenia, autocrítica constante, pesimismo y desesperanza. Esto tiene un papel crucial en el desarrollo y cronificación de la depresión mayor, y existe evidencia científica, de que un aumento de intensidad en este proceso se correlaciona directamente con una menor respuesta terapéutica, tanto a los antidepresivos como a la terapia cognitivo-conductual (34). Se ha podido demostrar que este patrón de hiperactivación que traduce la rumiación, desaparece o disminuye cuando la depresión remite (35).

3.3 Psilocibina

3.3.1 Historia de la psilocibina

La psilocibina es un compuesto producido por más de 200 tipos de hongos comúnmente conocidos como psilocibes, y ampliamente extendidas por todo el planeta. Existen pinturas en España y Argelia, así como una larga tradición descrita por los cronistas españoles al llegar a Mesoamérica, que prueban que la humanidad ha empleado los

hongos psicoactivos desde la prehistoria, incluyéndolos en rituales médicos, recreativos y religiosos.

Estudios más recientes han probado que la psilocibina, a través de sus metabolitos, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y actuar como un agonista en los receptores 5HT_{2A} (36), induciendo cambios sustanciales en la cognición y el estado de ánimo. Esto se corresponde con las profundas experiencias transformadoras y místicas que ya desde los orígenes de la humanidad describían diferentes culturas a través de sus distintas expresiones artísticas. Debido a la histeria que desataron los psicodélicos en décadas pasadas, fueron ilegalizados en la mayoría de países, retrasando su investigación durante casi 50 años. Recientemente, se está despenalizando su uso como objeto de investigación, lo que abre una nueva ventana en la terapéutica de la psiquiatría.

3.3.2 Estructura química

La psilocibina forma parte de la familia de las triptaminas, al igual que algunas moléculas bien conocidas del organismo como la serotonina o la melatonina. También podemos encontrar triptaminas en el medio natural, como la Dimetiltriptamina (presente en la ayahuasca) o sintético, como el sumatriptán y el ácido lisérgico de dietilamina (LSD). Todas ellas derivan del triptófano.

La fórmula básica de la psilocibina consiste en una triptamina, alcaloide monoamina que contiene en su estructura un anillo indólico y un radical etilamina. Formula: C₁₂H₁₇N₂O₄P

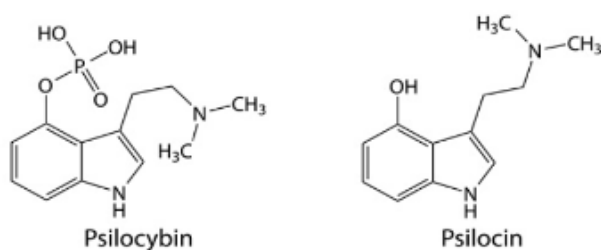


Figura 2 Estructura de la psilocibina y psilocina (37)

3.3.3 Farmacocinética

La vida media de la psilocibina es de 163 ± 64 minutos al tomarla por vía oral, o $74,1 \pm 19,6$ minutos cuando se inyecta por vía intravenosa (38). Los efectos comienzan de 10 a 40 minutos tras la ingestión y llega a durar de 2 a 6 h dependiendo de la dosis administrada y el metabolismo individual de cada uno (39).

Aproximadamente el 50% de la psilocibina ingerida es absorbida por el estómago y el intestino. A continuación, sufre un metabolismo de primer paso, ya que es metabolizada principalmente en el hígado, donde es defosforilada rápidamente en psilocina, el metabolito activo que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y producir los efectos psicotrópicos (38). A medida que transcurre el tiempo, es descompuesta por la enzima monoamino-oxidasa para producir varios metabolitos que circularan por el plasma sanguíneo: 4-hidroxiindol-3-acetaldehído, 4-hidroxitriptofol y 4-hidroxiindol-3-acético (38).

Una parte de la psilocina no es degradada por esta enzima, y es combinada con ácido glucorónico, mediante las glucoronil-transferasas, UGT1A9 en el hígado, y UGT1A10 en el intestino, lo que la transforma en hidrosoluble y le permite ser excretada por la orina (40). Al cabo de 24h, alrededor del 65% de psilocina absorbida es excretada por la orina, y un 15 – 20% se excreta por la bilis y las heces, aunque llega a ser detectable en orina hasta los 7 días posteriores a la ingestión (41).

3.3.4 Farmacodinámica

La psilocibina a través de su metabolito activo, la psilocina es un agonista del receptor **5HT** del subtipo **2A** (36). Presenta escasa afinidad por los 5-HT1A, 5-HT1D y 5-HT2C

y a diferencia de su primo hermano el LSD, no refiere afinidad alguna por el receptor D2 de la dopamina (38) lo que explica la ausencia de síntomas dopaminérgicos.

El 5HT_{2a} es un receptor acoplado a proteínas G que se expresa ampliamente en todo el cerebro, existiendo una notable abundancia de estos en las dendritas apicales de las células piramidales corticales. Están presentes en la capa 5 de la corteza prefrontal medial, núcleo reticular del tálamo, área tegmental ventral, locus coeruleus, amígdala y especialmente en el Claustró, que recordemos que es un contribuyente principal a la arquitectura y función de la DMN (18).

Por un lado, de manera general, la activación de estos receptores **no conduce a la despolarización neuronal**, pero hace que el umbral de excitación de éstas disminuya. De este modo el cerebro se vuelve más entrópico (42) lo que se traduce en la percepción de formas visuales complejas y otra clínica psicodélica.

Por otro lado, existe una pequeña subpoblación neuronal altamente sensible a 5HT, que **sí responde con fuertes despolarizaciones** capaces de iniciar actividad en pico (43). Estas poblaciones neuronales tan respondedoras, se encuentran especialmente en la corteza prefrontal y el claustró (44). Esto podría conllevar según los estudios recientes, una desincronización o fin de la actividad de la DMN (17) lo que explicaría la disolución del Yo experimentada por los sujetos.

3.3.5 Dosis y margen terapéutico

En referencia a la dosis necesaria para conseguir el objetivo se han podido establecer los siguientes márgenes terapéuticos: Se requiere una dosis de **4 -10mg** para inducir efectos psicodélicos, lo que correspondería aproximadamente a 50 – 300 $\mu\text{g/kg}$ (40). Sin embargo, existe un pequeño grupo de personas consideradas grandes respondedores, que presentan síntomas agudos con una administración de solo **2 mg** o, por el contrario,

algunos individuos requieren dosis relativamente altas para experimentar efectos notables. Como se puede ver, el metabolismo y la química cerebral individual juega un papel importante en la determinación de la respuesta a la psilocibina (45).

3.3.6 Interacción Psilocibina y depresión según literatura existente

Este apartado constituye el centro sobre el que gira este trabajo. Cada vez surge más evidencia de que la psilocibina podría inducir una mejora sustancial en los pacientes que presentan depresión mayor. En modelos **animales**, ya se han descrito respuestas antidepresivas sostenidas en agonistas de los receptores 5HT_{2a} (46) (47) así como un incremento de la flexibilidad cognitiva (48) y una mejora en las capacidades para el aprendizaje asociativo (49). Así mismo, se ha descrito una mayor capacidad de plasticidad neuronal cortical (50) y un aumento de sensación de optimismo y bienestar (46) (51). Todo ello debería ser un principio alentador que animara a futuros investigadores a seguir investigando sobre el tema.

Con el fin de explicar el posible efecto terapéutico de la psilocibina para la Depresión Mayor Resistente deberíamos tener en cuenta algunos de los estudios que se han elaborado hasta el momento:

Por un lado, una serie de **estudios neurofisiológicos** exponen las siguientes hipótesis. En primer lugar, ponen de manifiesto que, las personas que sufren depresión mayor experimentan una hiperactivación en la actividad de la DMN (28) (29) (30), situación que es corregida tras el tratamiento de la depresión (35). En segundo lugar, sostienen que, el patrón óptimo de coordinación entre centros (baja segregación) está reorganizado de manera subóptima en aquellos sujetos con depresión mayor, llevándolo a una distorsión

en la red jerárquica, que no permite al cerebro desempeñar sus funciones de manera eficiente (7) lo que induce a patología psiquiátrica como la depresión (8) (9) (10).

Por otro lado, **otros estudios sobre la acción de los agonistas de los receptores 5HT** como la psilocibina, han concluido las siguientes hipótesis. En primer lugar, inducen un decremento en la actividad de la DMN, en forma de un descenso marcado en la actividad del córtex prefrontal medial y córtex cingulado posterior, que en condiciones normales presenta un alto grado metabólico (52) (11). Recordando que ambos, pertenecen al centro funcional básico de la red funcional por defecto, que se activa en todos los procesos que ésta desempeña (15), y llegando incluso a disolver su actividad, lo que a nivel psicológico se traduce en una disolución del ego (53) (54) (55). En segundo provocan una inestabilidad y una reducción de la integridad de las redes disfuncionales establecidas (11), que luego son sustituidas por conexiones funcionales fuertes (12), que vuelve a conectarse de un modo predeterminado y saludable con un bajo grado de segregación entre ellas de forma estable, incluso cuando el fármaco ya se ha depurado (13) en ausencia del desencadenante que indujo a esta desorganización. Lo que explica los efectos positivos en cuanto a sintomatología depresiva tanto en experimentos animales como humanos.

Cabe subrayar que todo este proceso, debería ser siempre supervisado y en contexto de una conducción psicoterapéutica, que permitiese al paciente reflexionar sobre los conflictos que le han llevado a su estado depresivo, desde la nueva perspectiva que le brinda el fármaco.

En el siguiente apartado se propone un ensayo clínico que ayude, en la medida de lo posible, a futuras investigaciones sobre la eficacia de la psilocibina en trastorno depresivo mayor recidivante resistente al tratamiento.

4. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO PILOTO

Título: Papel de la psilocibina en el tratamiento de la depresión mayor resistente.

4.1 Introducción

Según lo citado en el marco teórico y teniendo en cuenta que:

1. La depresión mayor, afecta a 350 millones de personas en el mundo, con una tendencia al alza siendo la enfermedad responsable de más años perdidos por discapacidad (1).
2. Representa un problema de salud pública a nivel global, que genera gran sufrimiento para las personas que la padecen, así como un gran gasto para los sistemas de salud públicos (2)
3. Un notable porcentaje de pacientes presentan resistencias a los tratamientos convencionales (3)
4. Empieza a aparecer una importante evidencia científica que postula que los psicodélicos pueden tener efectos beneficiosos en patologías psiquiátricas como la depresión, con efectos rápidos y sostenidos con margen de seguridad muy amplio (4) (11) (12) (13).

Se plantea: Realizar un ensayo clínico piloto previa aceptación por parte del CEIC del Hospital Vall d'Hebrón, con el objeto de aportar evidencia sobre la necesidad, en caso de que la hubiere, de continuar con ensayos clínicos de más envergadura, que permitan probar o descartar, la eficacia terapéutica de la psilocibina como fármaco antidepresivo.

4.2 Objetivos

Objetivo general:

- Comprobar si, efectivamente la psilocibina es un tratamiento eficaz como refuerzo al tratamiento convencional para Episodios Depresivos Mayores resistentes al tratamiento convencional.

Objetivos específicos:

- Demostrar cuantitativamente (Hamilton depression rating) la capacidad de la psilocibina para disminuir los síntomas depresivos.
- Demostrar si la respuesta antidepressiva es sostenida en el tiempo y de ser así cuanto tiempo.

4.3 Hipótesis

1. La psilocibina, junto con la psicoterapia dirigida y los ISRS, disminuirá significativamente los síntomas de ansiedad y depresión, en comparación con un control que mantendrá una pauta adecuada de ISRS y la misma dosis de psicoterapia que el grupo experimental.
2. La administración de psilocibina inducirá una remisión de los síntomas depresivos prolongada en el tiempo.

4.4 Material y métodos

1. Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado a doble ciego. Serán enmascarados tanto los pacientes como los investigadores para la asignación de psilocibina / Placebo. No los calificadores y estadísticos al no tratarse de una variable débil.

2. Sujetos del estudio

- Pacientes con pauta adecuada de tratamiento ISRS con EDM resistente (14)

- Dos cursos adecuados de tratamiento antidepresivo de (ISRS solo)
- Durante 12 semanas cada uno
- Dentro del episodio actual de depresión.

- Criterios de inclusión:

- Varones, mayores de edad
- Deben presentar EDM siguiendo los criterios del DSM-5
- Esta depresión debe ser de grado moderado a severo (>14 en la escala de hamilton depression rating) HAM – D
- Los pacientes no deben haber presentado ninguna mejoría a pesar de haber recibido dos cursos adecuados de tratamiento antidepresivo con ISRS.

- Criterios de exclusión

- Trastorno psicótico actual o diagnosticado previamente.
- Familiar de primer orden con trastorno psicótico diagnosticado.
- Condición clínicamente significativa que haga que no se adecuado para el estudio.
- Antecedentes de intento de suicidio.
- Historia de manía.
- Dependencia actual de drogas o alcohol.
- Sexo femenino.

3. Aleatorización: Los sujetos que sean aceptados para el estudio, serán aleatorizados de manera informática y de ninguna manera, el personal que lleve a cabo la investigación conocerá a que grupo pertenecen cada uno de los individuos participantes.

4. Medida de la muestra: Muestra de estudio $n = 100$ pacientes, debido a que se trata de un ensayo clínico piloto, que pretende arrojar cierta luz sobre el tema y en ningún caso pretende estudiar los efectos del fármaco sobre la población.

5. Intervenciones

Día 1 - Primer día de estudio

- Tras la selección de pacientes, serán aleatorizados en dos grupos.
- Serán evaluados mediante la escala de valoración de Hamilton para conocer de manera cuantitativa el grado de depresión de cada individuo y así poder hacer un seguimiento de la mejora o empeoramiento de los síntomas.
- Se abrirán dos contenedores (uno para cada grupo) que contendrán:
 - Contenedor 1: Capsula con psilocibina 0,3mg y Sertralina 50 mg/día
 - Contenedor 2: Capsula placebo y Sertralina 50 mg/día
- Estos tratamientos tendrán una presentación idéntica, y se asignara un contenedor a cada grupo.
- En la primera toma, las capsulas de psilocibina contendrán una dosis de seguridad de 0,3mg para comprobar que ningún paciente tiene una sensibilidad especialmente alta que pueda ser peligrosa. Se llevará a cabo en un entorno controlado, confortable y en presencia de un psicoterapeuta cualificado que procederá a guiar una sesión de psicoterapia a todos los sujetos.
- Al cabo de 6 horas serán sometidos de nuevo a valoración mediante la HDR

Día 7 - Segundo día de estudio

- Se dejará una semana de seguridad hasta que el fármaco esté depurado, para proceder a la siguiente dosis. (41)
- Se abrirán dos contenedores (uno para cada grupo) que contendrán:
 - Contenedor 1: Capsula con psilocibina (4mg) y Sertralina 50 mg/día
 - Contenedor 2: Capsula placebo y Sertralina 50 mg/día
- Se administrarán las capsulas esta vez con dosis de 4mg, dosis necesaria para alcanzar el estado de conciencia necesario para el experimento (40). Se llevará a cabo en un entorno controlado, confortable y en presencia de un psicoterapeuta cualificado que procederá a guiar una sesión de psicoterapia individual a todos los sujetos.
- Igual que la semana anterior serán sometidos a la HDR al cabo de 6 horas.

Días 14, 30, 60, 120 y 240

- Sesiones de evolución y control: Durante estas sesiones se monitorizará a los sujetos de estudio y se comprobará que no manifiesten ningún síntoma adverso indeseado.
- Se les planteara el cuestionario HDR en cada sesión de control para objetivar la evolución del estado depresivo.

A lo largo de todo el estudio los pacientes mantendrán el tratamiento habitual consistente en ISRS y psicoterapia.

6. Variables del estudio

1. Grado de aumento/disminución o remisión de los síntomas depresivos
2. Duración de la variación en los síntomas depresivos.

4.5 Protección y análisis de datos

- La obtención de datos será realizada siguiendo un estricto protocolo previamente establecido que asegure la confidencialidad de dichos datos.
- Los datos serán introducidos en una base de datos hecha mediante el programa Microsoft Access, contando con un sistema de codificación con la finalidad de proteger los datos personales de cada paciente.
- Al finalizar el estudio, y una vez incluidas todas las variables en la base de datos, se desindizará el código de esta base para más seguridad.
- En ningún caso esta información estará al alcance de nadie que no sea el investigador principal.
- Por último, los datos se exportarán al paquete estadístico IBM SPSS para poder realizar el análisis estadístico posterior.

4.6 Aspectos éticos

A pesar de que se trata de pacientes no respondedores, debido a que existe un tratamiento curativo eficaz contra la patología de estudio, se ha considerado oportuno realizar un tratamiento coadyuvante con psilocibina, psicoterapia y ISRS. De lo contrario se estaría privando de un tratamiento de eficacia probada a los sujetos del estudio incurriendo en un problema ético. Se ha decidido filtrar a los sujetos de estudio por sexo, aceptando solo a varones, por conveniencia del estudio, ya que no se ha estudiado la posible teratogénia de la psilocibina.

5. CONCLUSIONES

- Existe una fuerte relación entre depresión y desviación del patrón óptimo de conectividad entre centros de DMN. Ateniéndonos a los estudios de imagen sobre el modo de actuación de la psilocibina se puede inferir que, después de la desintegración de la DMN y en contexto de una psicoterapia adecuada, las conexiones patológicas se rompen y son sustituidas por redes funcionales fuertes de largo alcance, que vuelven a conectarse de manera saludable y estable en ausencia del desencadenante. Este proceso explica los efectos positivos de esta sustancia en los modelos animales y en los primeros estudios con humanos.
- Lo expuesto en este estudio sugiere una necesidad de proseguir con estudios de más envergadura en esta área de la psicofarmacología por sus prometedores resultados por lo que se propone la realización de un ensayo clínico piloto.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014;515 (7526):181
2. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry*. 2015 Feb;76(2):155-62.
3. Gaynes BN. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 6:10-5.
4. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1165-1180.
5. Buxton RB. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). Reports on progress in physics Physical Society (Great Britain). 2013;76(9):096601.
6. Buckner RL, Andrews hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1124 (1): 1–38.
7. Stam, C.J. Modern network science of neurological disorders. *Nat. Rev. Neurosci*. 2014 Oct;15(10):683-95.
8. Li CT, Chen LF, Tu PC. Impaired Prefronto-Thalamic Functional Connectivity as a Key Feature of Treatment-Resistant Depression: A Combined MEG, PET and rTMS Study. Paul F, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e70089.
9. Philippi C.L, Motzkin J.C, Pujara M.S. & Koenigs M. Subclinical depression severity is associated with distinct patterns of functional connectivity for subregions of anterior cingulate cortex. *J Psychiatr Res*. 2015 Dec;71:103-11.
10. Kaiser RH, Whitfield-Gabrieli S, Dillon DG, Goer F, Beltzer M, Minkel J, et al. Dynamic Resting-State Functional Connectivity in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jun;41(7):1822-30.
11. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Feb 7;109(6):2138-43.
12. Petri G, Expert P, Turkheimer F, Carhart-Harris R, Nutt D, Hellyer PJ, et al. Homological scaffolds of brain functional networks. *J R Soc Interface*. 2014 Dec 6;11(101):20140873
13. Roseman L, Leech R, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Front Hum Neurosci*. 2014 May 27;8:204.
14. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 16:10-7.
15. Andrews-Hanna, Jessica R. Smallwood, Jonathan, Spreng, R. Nathan. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014 May 1; 1316(1): 29–52.
16. Michael DG, Ben K, Allan LR, Vinod M. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013 Jan 7; 100 (1): 253–258.
17. David H. Reser DH, Richardson, Marina O. Montibeller, Sherry Zhao, Jonathan M. H. Chan,¹Juliana G. M. Soares, et al. Claustrum projections to prefrontal cortex in the capuchin monkey (*Cebus apella*). *Front Syst Neurosci*. 2014; 8: 123.
18. Torgerson CM, Irimia A, Goh SY, Van Horn JD. The DTI connectivity of the human claustrum. *Hum Brain Mapp*. 2015 Mar;36(3):827-38.
19. Andrews-Hanna, Jessica R. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*. 2012 May 1;18(3): 251–270.
20. Horn A, Ostwald D, Reisert M, Blankenburg F. The structural-functional connectome and the default mode network of the brain. *Neuroimage*. 2013 Oct 24; 102: 142-151.
21. Coutinho J, Goncalves O.F, Soares J.M, Marques P, Sampaio A. Alterations of the default mode network connectivity in obsessive-compulsive personality disorder: a pilot study. *Psychiatry Res*. 2016 Oct 30;256:1-7.

22. Fedota JR, Stein EA. Resting-state functional connectivity and nicotine addiction: prospects for biomarker development. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Sep;1349:64-82.
23. Hu Y, Salmeron BJ, Gu H, Stein EA, Yang Y. Impaired functional connectivity within and between frontostriatal circuits and its association with compulsive drug use and trait impulsivity in cocaine addiction. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(6):584–592
24. Cui H, Zhang J, Liu Y, Li Q, Li H, Zhang L. Differential alterations of resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and panic disorder. *Hum Brain Mapp.* 2016 Apr;37(4):1459-73.
25. Doruyter A, Lochner C, Jordaan GP, Stein DJ, Dupont P, Warwick JM. Resting functional connectivity in social anxiety disorder and the effect of pharmacotherapy. *Psychiatry Res.* 2011 Jun;29(5):701-11.
26. Geisler D, Borchardt V, Lord AR, Boehm I, Ritschel F, Zwipp J, et al. Abnormal functional global and local brain connectivity in female patients with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci.* 2016 Jan;41(1):6-15.
27. Altinay MI, Hulvershorn LA, Karne H, Beall EB, Anand A. Differential resting-state functional connectivity of striatal subregions in bipolar depression and hypomania. *Brain Connect.* 2016 Apr;6(3):255-65.
28. Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis BA, Gotlib IH. Default-mode and task-positive network activity in Major Depressive Disorder: Implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry.* 2011 Aug 15; 70(4): 327–333.
29. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol psychiatry.* 2015 Aug 15; 78(4):224-30.
30. Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J. Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2011 Oct; 6(5):548-55.
31. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct. Funct.* 2008 Sep;213(1-2):93-118.
32. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jun 15;107(24):11020-5.
33. Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnorm Psychol.* 1991 Nov;100(4):569-82.
34. Schmalting KB, Dimidjian S, Katon W, Sullivan M. Response styles among patients with minor depression and dysthymia in primary care. *J Abnorm Psychol.* 2002 May;111(2):350-6.
35. Holtzheimer PE¹, Mayberg HS. Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends Neurosci.* 2011 Jan;34(1):1-9.
36. Nichols D. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016 Apr;68(2):264-355.
37. Es.wikipedia.org[Internet] España:Cburnett[Actualizado 24 enero 2009; Citado 2 enero 2018]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Psilocybn.svg>
38. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol.* 2002 Oct;7(4):357-64.
39. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet.* 2010 Nov 6;376(9752):1558-65.
40. Hasler F, D Bourquin, R Brenneisen, Vollenweider FX. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man. *J Pharm Biomed Anal.* 2002 Sep 5;30(2):331-9.
41. Matsushima Y, F of Eguchi, Kikukawa T, Matsuda T. [Hallucinogenic mushrooms]. *Medicina (Kaunas).* 2005;41(12):1067-70.
42. Puig MV, Artigas F, Celada P. Modulation of the activity of pyramidal neurons in rat prefrontal cortex by raphe stimulation in vivo: involvement of serotonin and GABA. *Cereb. Cortex.* 2005 Jan;15(1):1-14.
43. Beique JC, Imad M, Mladenovic L, Gingrich JA, Andrade R. Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007 Jun 5;104(23):9870-5.
44. Martin DA, Nichols CD. Psychedelics recruit multiple cellular types and produce complex transcriptional responses within the brain. *EBioMedicine.* 2016 Sep; 11: 262–277.

45. Van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 Apr;59(3):423-9.
46. Buchborn T, Schroder H, Holtt V, Grecksch G. Repeated lysergic acid diethylamide in an animal model of depression: normalisation of learning behaviour and hippocampal serotonin 5-HT₂ signalling *J Psychopharmacol*. 2014 Jun;28(6):545-52.
47. Griffiths R, Richards W, Johnson M, McCann U, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later *J Psychopharmacol*. 2008 Aug; 22(6): 621–632.
48. Boulougouris V, Glennon JC, Robbins TW. Dissociable effects of selective 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists on serial spatial reversal learning in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jul;33(8):2007-19.
49. Harvey JA. Role of the serotonin 5-HT(2A) receptor in learning *Learn Mem*. 2003 Sep-Oct;10(5):355-62.
50. Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, Duman RS. 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neurosci*. 1997 Apr 15;17(8):2785-95.
51. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD) *Psychol Med*. 2016 May;46(7):1379-90.
52. Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, Erritzoe D, Abbasi N, Bargiotas T, et al. Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *Br J Psychiatry*. 2012 Mar;200(3):238-44.
53. Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, Kaelen M, Droog W, Murphy K, et al. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Apr 26;113(17):4853-8.
54. Muthukumaraswamy SD¹, Carhart-Harris RL, Moran RJ, Brookes MJ, Williams TM, Erritzoe D, et al. Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *J Neurosci*. 2013 Sep 18;33(38):15171-83.
55. Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, Orban C, Muthukumaraswamy SD, Murphy K, et al. Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Curr Biol*. 2016 Apr 25;26(8):1043-50.
56. Winkelman M. Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: evaluating treatments with LSD, Peyote, Ibogaine and Ayahuasca. *Curr Drug Abuse Rev*. 2014;7(2):101-16.
57. es.slideshare.net [Internet]:España: Vecre E [Actualizado 28 de ene. de 2014; Citado 20 mayo 2018]. Disponible en <https://es.slideshare.net/ELIZABETHVECRE/escala-de-hamilton-para-la-depresin>

7. ANEXO

5.1. Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

1

<i>Ítems</i>	<i>Criterios operativos de valoración</i>
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

5.1. Escala de Hamilton para la Depresión
(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

2

11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente</p> <p>1. Ligera</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Grave</p> <p>4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones • Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias • Respiratorios: hiperventilación, suspiros • Frecuencia urinaria • Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen</p> <p>2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente</p> <p>1. Débil</p> <p>2. Grave</p> <p>3. Incapacitante</p> <p>Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales
15. Hipocondría	<p>0. No la hay</p> <p>1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)</p> <p>2. Preocupado por su salud</p> <p>3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.</p> <p>4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <p>0. No hay pérdida de peso</p> <p>1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual</p> <p>2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según peso evaluado por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana</p> <p>1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana</p> <p>2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo</p> <p>1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.</p> <p>2. Niega que esté enfermo</p>